

Controlled release dosage form for acid-labile active agents, especially proton pump inhibitors, comprising individual units, especially microspheres, of drug in matrix containing fatty alcohol and solid paraffin

Patent number: DE19925710
Publication date: 2000-12-14
Inventor: DIETRICH RANGO (DE); LINDER RUDOLF (DE)
Applicant: BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)
Classification:
- **International:** A61K9/50; A61K31/415
- **European:** A61K9/16H4; A61K31/4439
Application number: DE19991025710 19990607
Priority number(s): DE19991025710 19990607

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19925710

In a dosage form for acid-labile active agents (A), containing pharmaceutical auxiliaries and several individual active agent units, (A) is present in the individual units in a matrix containing at least one fatty alcohol and at least one solid paraffin. Independent claims are included for: (i) the (A) units as above; (ii) the preparation of (A) units in microsphere form, where (A) is present in microspheres in a matrix containing at least one fatty alcohol (preferably together with at least one solid paraffin), by forming drops of a solution or dispersion of (A) in fatty alcohol(s) using vibrating nozzles, then solidifying the drops in a suitable medium; and (iii) microspheres obtained by process (ii).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 25 710 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁷:
A 61 K 9/50
A 61 K 31/415

②1 Aktenzeichen: 199 25 710.8
②2 Anmeldetag: 7. 6. 1999
④3 Offenlegungstag: 14. 12. 2000

DE 199 25 710 A 1

⑦1 Anmelder:
Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik GmbH,
78467 Konstanz, DE

⑦2 Erfinder:
Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Neue Zubereitung und Darreichungsform enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff

⑤7 Es werden neue Darreichungsformen und Zubereitungen für säurelabile Wirkstoffe beschrieben. Die neuen Darreichungsformen enthalten individuelle Wirkstoff-Einheiten wobei der Wirkstoff in den Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

DE 199 25 710 A 1

Beschreibung

Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue Darreichungsform enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, insbesondere einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer. Weiterhin betrifft die Erfindung auch Verfahren zur Herstellung der Darreichungsform, Zubereitungen die zur Herstellung der Darreichungsform verwendet werden können sowie ein Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen.

Stand der Technik

Es ist allgemein bekannt, perorale Darreichungsformen, z. B. Tabletten oder Pellets, die einen säurelabilen Wirkstoff enthalten, mit einem magensaftresistenten Überzug zu beschichten, der sich nach der Magenpassage im alkalischen Milieu des Darms rasch auflöst. Ein Beispiel für solche säurelabilen Wirkstoffe sind säurelabile Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren) insbesondere Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Diese sind auf Grund ihrer H^+/K^+ -ATPase hemmenden Wirkung von Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für bereits im Handel befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Wegen ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung, wobei auch stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen, ist es auch in diesem Fall für orale Zubereitungen erforderlich, die Wirkstoffe vor der Einwirkung von Säuren zu schützen. Bei den stark säurelabilen Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazolen ist es darüber hinaus notwendig, diese im Tablettenkern oder in Pellets in Form ihrer alkalischen Salze, beispielsweise als Natriumsalze, oder zusammen mit alkalischen Substanzen zu verarbeiten. Da es sich bei den für magensaftresistente Überzüge in Frage kommenden Stoffen um solche mit freien Carboxylgruppen handelt, ergibt sich das Problem, daß der magensaftresistente Überzug wegen des alkalischen Milieus im Innern von innen heraus an- oder gar aufgelöst wird und die freien Carboxylgruppen die Zersetzung der Wirkstoffe fördern. Es ist daher erforderlich, zwischen dem magensaftresistenten Überzug und dem alkalischen Tablettenkern oder Pellet eine isolierende Zwischenschicht (subcoating) vorzusehen. In der EP-A-0 244 380 wird vorgeschlagen, Kerne, die den Wirkstoff zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten, mit mindestens einer in Wasser löslichen oder in Wasser rasch zerfallenden Schicht aus nicht sauren, inerten pharmazeutisch annehmbaren Substanzen zu beschichten, bevor die magensaftresistente Schicht aufgebracht wird. Die Zwischenschicht bzw. Zwischenschichten wirken als pH-puffernde Zonen, in der die von außen hineindiffundierenden Wasserstoffionen mit den aus dem alkalischen Kern diffundierenden Hydroxylionen reagieren können. Um die Pufferkapazität der Zwischenschicht zu erhöhen, wird vorgeschlagen, Puffersubstanzen in die Zwischenschicht(en) einzuarbeiten. In der

Praxis ist es nach diesem Verfahren möglich, einigermaßen stabile Zubereitungen zu erhalten. Jedoch benötigt man relativ dicke Zwischenschichten um die bereits bei einer nur geringfügigen Zersetzung auftretenden unansehnlichen Verfärbungen zu vermeiden. Außerdem ist bei der Herstellung ein erheblicher Aufwand zur Vermeidung von Feuchtigkeitsspuren zu treiben.

In der EP-A-0 519 365 wird für den Wirkstoff Pantoprazol eine Formulierung nach dem Prinzip des mit einer wasserlöslichen Zwischenschicht und einer magensaftresistenten Schicht überzogenen alkalischen Kerns vorgeschlagen, bei dem eine verbesserte Stabilität durch Verwendung von Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose als Bindemittel für den alkalischen Kern erreicht wird.

Aus der EP-A-0 342 522 ist eine Formulierung für säureempfindliche Benzimidazole bekannt, bei der sich zwischen dem alkalischen Kern und dem magensaftresistenten Überzug eine Zwischenschicht befindet, die aus einem nur wenig wasserlöslichen filmbildenden Material, wie Ethylcellulose und Polyvinylacetat, und einem darin suspendierten wenig wasserlöslichen feinkörnigen anorganischen oder organischen Material, wie beispielsweise Magnesiumoxid, Siliziumoxid oder Sucrosefettsäureestern, zusammengesetzt ist.

Die EP-A-0 277 741 beschreibt kugelförmige Körnchen bzw. Granulat mit einem Kern, der mit Sprühpulver beschichtet ist, das niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose und eine Benzimidazolverbindung mit Antilukuswirksamkeit enthält. Diese Körnchen können mit einem darm-löslichen Beschichtungsmittel beschichtet sein.

Die WO 96/01 623, WO 96/01 624 und WO 96/01 625 beschreiben eine Darreichungsform für säurelabile H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren, bei der Wirkstoffpellets zusammen mit Tablettenhilfsstoffen zu einer Tablette verpreßt werden. Die Pellets bestehen aus Kernen, die den säurelabilen H^+/K^+ -ATPase Inhibitor zusammen mit alkalischen Verbindungen oder als alkalisches Salz enthalten. Die Kerne der Pellets sind mit einer oder mehreren Schichten überzogen, wobei mindestens eine Schicht magensaftresistente Eigenschaften aufweist. Die magensaftresistente Schicht muß dabei in mechanischer Hinsicht so beschaffen sein, daß bei der Verpressung zu Tabletten die Säureresistenz der Pellets nicht beeinträchtigt wird. Es wird erwähnt, daß die Herstellung der Kerne der Pellets durch Sprühtrocknung erfolgen kann.

Die WO 97/25 030 beschreibt die Verarbeitung der vorstehend genannten Pellets zu einer Brausetablette.

Die WO 98/52 564 beschreibt eine pharmazeutische Zusammensetzung in Pelletform die einen inerten Kern, ein Benzimidazol auf oder im Kern, eine feuchtigkeitsresistente Schicht um den Kern und einen magensaftresistenten Überzug über der feuchtigkeitsresistenten Schicht aufweist. Als Bestandteile der feuchtigkeitsresistenten Schicht werden hydrophobe Materialien wie beispielsweise Cetylalkohol erwähnt.

Wie der vorstehend genannte Stand der Technik zeigt, erfordert die Herstellung von peroralen Darreichungsformen für säurelabile Wirkstoffe technisch aufwendige Verfahren.

Beschreibung der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine neue Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe bereitzustellen, die ohne großen technischen Aufwand hergestellt werden kann und eine gute Steuerbarkeit der Wirkstoffabgabe aufweist. Weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Darreichungsform bei der der säurelabile Wirkstoff nicht durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt werden muß.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß diese Aufgabe gelöst werden kann, durch eine Darreichungsform, die mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten enthält, wobei der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung aus mindestens einem Fettalkohol und mindestens einem festen Paraffin vorliegt.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher eine Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe, enthaltend pharmazeutische Hilfsstoffe und mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten, dadurch gekennzeichnet, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Bei den mehrfachen individuellen Wirkstoff-Einheiten (nachfolgend auch als Zubereitungen bezeichnet) im Sinne der Erfindung handelt es sich um mehrfache individuelle Einheiten, in denen mindestens ein Wirkstoffteilchen in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt. Bevorzugt handelt es sich bei den Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln (engl. microspheres).

Die erfindungsgemäßen Wirkstoff-Einheiten zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verpreßbarkeit und durch eine konstante (durch die gleichmäßige Oberfläche bedingte) Wirkstoffabgabe aus.

Die Teilchengröße der individuellen Einheiten ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 2 mm, bevorzugt von 50–600 µm. Bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–400 µm. Besonders bevorzugt handelt es um monomodale Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–200 µm.

Säurelabile Wirkstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise säurelabile Protonenpumpenhemmer.

Als säurelabile Protonenpumpenhemmer (H^+/K^+ -ATPase Inhibitoren) im Sinne der vorliegenden Erfindung seien insbesondere substituierte Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole genannt, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A-0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Bevorzugt genannt seien dabei 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol).

Weitere säurelabile Protonenpumpenhemmer, beispielsweise substituierte Phenyl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, Cycloheptapyridin-9-yl-sulfinyl-1H-benzimidazole oder Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-thienoimidazole sind bekannt aus DE-OS-35 31 487, EP-A-0 434 999 bzw. EP-A-0 234 485. Beispielhaft genannt seien 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]benzimidazol (INN: Lemnopraxol) und 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Nepaprazol).

Bei den säurelabilen Protonenpumpenhemmern handelt es sich um chirale Verbindungen. Der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer umfaßt auch die reinen Enantiomeren der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie ihre Mischungen in jedem Mischungsverhältnis.

Die säurelabilen Protonenpumpenhemmer liegen dabei als solche oder bevorzugt in Form ihrer Salze mit Basen vor. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze erwähnt. Gewünschtenfalls können die Salze der säurelabilen Protonenpumpenhemmer mit Basen auch in Hydratform vorliegen. Ein solches Hydrat des Salzes eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers mit einer Base ist beispielsweise bekannt aus WO 91/19 710.

Als besonders bevorzugter säurelabiler Protonenpumpenhemmer sei Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat (= Pantoprazol-Natrium $\times 1.5 H_2O$) genannt.

Bei dem Fettalkohol handelt es sich vorzugsweise um einen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohol mit 10–30 Kohlenstoffatomen. Als beispielhafte Fettalkohole seien genannt Cetylalkohol, Myristylalkohol, Laurylalkohol oder Stearylalkohol, wobei Cetylalkohol bevorzugt ist. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Fettalkoholen vorliegen.

Bei dem festen Paraffin handelt es sich bevorzugt um Paraffinum solidum (Ceresin). Alternativ kann beispielsweise auch Ozokerit verwendet werden. Gewünschtenfalls können auch Gemische verwendet werden.

Gewünschtenfalls können die Mischungen in den individuellen Wirkstoff-Einheiten neben dem Fettalkohol und dem festen Paraffin ein oder mehrere weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe aufweisen. Als beispielhafte weitere geeignete Hilfsstoffe seien genannt Polymere, Sterole und basische Verbindungen.

Als beispielhafte Polymere seien genannt Povidon (z. B. Kollidon® 17, 30 und 90 von der Firma BASF), Vinylpyrrolidon/Vinylacetatcopolymer und Polyvinylacetat. Weiterhin genannt seien Celluloseether [wie beispielsweise Methylcellulose, Ethylcellulose (Ethocel®) und Hydroxypropylmethylcellulose], Celluloseester [wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimelliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)], Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L). Gewünschtenfalls können auch Gemische von Polymeren vorliegen. Durch Zusatz geeigneter Polymere können beispielsweise die Eigenschaften der individuellen Wirkstoff-Einheiten in pharmazeutischer Hinsicht (z. B. Abgabe des Wirkstoffs) beeinflusst werden. Durch Zusatz geeigneter Polymere wie Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) läßt sich eine Magensaftresistenz (delayed release gemäß Definition United States Pharmacopeia) der individuellen Wirkstoff-Einheiten erreichen. Zur Erzeugung einer Wirkstoff-Einheit mit kontrollierter Freisetzung (controlled release; extended release gemäß Definition United States Pharmacopeia) des Wirkstoff können geeignete Polymere wie Ethylcellulose und Celluloseacetat zugesetzt werden.

Bei dem Sterol handelt es sich vorzugsweise um ein Phytosterin oder ein Zoosterin. Als beispielhafte Phytosterine seien genannt Ergosterin, Stigmasterol, Sitosterol, Brassicasterol und Campesterol. Als beispielhafte Zoosterine seien genannt Cholesterol und Lanosterin. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Sterolen vorliegen.

Geeignete basische Verbindungen sind beispielsweise anorganische basische Salze wie Ammoniumcarbonat und Natriumcarbonat, Amine wie Meglumin, Di-, Triethylamin und TRIS (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) oder Fettamine wie Stearylamin. Bevorzugt genannt sei Stearylamin. Durch den Zusatz von basischen Verbindungen zu den Mischungen in den individuellen Einheiten werden besonders stabile Zubereitungen erhalten und eventuelle Verfärbungen vermieden.

Der Anteil (in Gewichtsprozent) an Wirkstoff in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 1–90%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Wirkstoff 2–70%, besonders bevorzugt 5–40%; insbesondere 10–20%. Der Anteil an Fettalkohol in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 20–70%, bevorzugt 30–60%. Der Anteil an festem Paraffin beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 30–60%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Polymer in der individuellen Wirkstoff-Einheit zweckmäßigerweise 1–25%, bevorzugt 5–10%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Sterol zweckmäßigerweise 1–10%, bevorzugt 1–5%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an basischer Verbindung 0,05–5%, bevorzugt 0,1–1%.

Bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 30–60% Fettalkohol, 30–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–2% einer basischen Verbindung.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5–40% Wirkstoff, 40–60% Fettalkohol, 40–60% festem Paraffin, 1–15% Polymer und 0,1–1% einer basischen Verbindung.

Beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5–40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10–40% Cetylalkohol, 5–60% festes Paraffin, 1–5% Polymer und 0,1–0,2% einer basischen Verbindung.

Die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder bevorzugt durch Sprüherstarrung, insbesondere durch Sprühvertropfung erfolgen. Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung durch Vibrationsvertropfung. Die Sprühtrocknung erfolgt aus einem geeigneten Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel für die Sprühtrocknung sind vorzugsweise solche, in denen der Fettalkohol und das feste Paraffin löslich sind, während der Wirkstoff unlöslich ist. Bei den geeigneten Lösungsmitteln kann es sich auch um Lösungsmittelgemische handeln.

Wird als Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer, insbesondere ein substituiertes Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazol eingesetzt, so handelt es sich bei den geeigneten Lösungsmitteln beispielsweise um Kohlenwasserstoffe, chlorierte Kohlenwasserstoffe und Essigester. Als Kohlenwasserstoffe seien insbesondere lineare oder verzweigte Alkane oder auch Cycloalkane genannt. Beispielhafte lineare Alkane sind Pentan, Hexan und Heptan. Als beispielhafte verzweigte Alkane seien 2-Methylpentan und 3-Methylpentan genannt. Als beispielhafte Cycloalkane seien Cyclohexan und Cyclopentan erwähnt. Gewünschtenfalls können auch Gemische der Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Petrolether eingesetzt werden. Als chlorierter Kohlenwasserstoff sei Chloroform und bevorzugt Dichlormethan genannt.

Für die Sprühtrocknung wird der Fettalkohol und das feste Paraffin sowie gewünschtenfalls die weiteren pharmazeutischen Bestandteile in dem geeigneten Lösungsmittel gelöst und der Wirkstoff darin suspendiert. Gewünschtenfalls kann auch der Wirkstoff zuerst suspendiert und der Fettalkohol und das feste Paraffin anschließend gelöst werden. Die Teilchengröße des eingesetzten Wirkstoffs sollte dabei vorteilhafterweise kleiner 40 µm sein. Die erhaltene Suspension wird anschließend in einem Sprühtrockner versprüht.

Die Sprühtrocknung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 5th Ed. 1991, und J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, *The Spray Drying of Pharmaceuticals*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 18, 1169 (1992). Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in

feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Zyklons und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt.

Als Trocknungsgase kommen insbesondere Luft und bevorzugt Stickstoff in Frage. Die Gaseintrittstemperatur richtet sich nach dem Lösungsmittel.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Zubereitung enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin, erhältlich durch Sprühtrocknung einer Suspension des säurelabilen Wirkstoffs in einer Lösung des Fettalkohols und des festen Paraffins in einem geeigneten Lösungsmittel.

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Sprüherstarrung, insbesondere durch Sprühvertropfung wobei die Vibrationsvertropfung ganz besonders bevorzugt ist.

Für die Sprüherstarrung wird zweckmäßigerweise der Fettalkohol, das feste Paraffin und gewünschtenfalls weitere Hilfsstoffe zu einer klaren Schmelze verflüssigt. Der Wirkstoff wird in dieser Lösung gelöst oder dispergiert und die erhaltene Lösung bzw. Dispersion in einer geeigneten Vorrichtung versprüht oder bevorzugt vertropft. Bevorzugt wird eine Dispersion des Wirkstoffs in einer Schmelze der Hilfsstoffe verwendet.

Die Sprüherstarrung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei P. B. Deasy, *Microencapsulation and Related Drug Process* (1984).

Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Sprüherstarrung aus flüssiger Phase durch Erzeugung von Tropfen mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung durch Trocknen oder Abkühlen in einem geeigneten Medium (bevorzugt gasförmigen oder flüssig). Besonders bevorzugt wird dabei die der Düse zufließende flüssige Phase auf konstanter Temperatur gehalten. Bevorzugt erfolgt die Verfestigung durch schlagartiges Abschrecken in einem geeigneten Kühlmedium. Ein solches Verfahren und eine zur Durchführung dieses Verfahrens geeignete Vorrichtung sind beispielsweise beschrieben in der EP 0 467 221 B1. Für die Sprühvertropfung mittels vibrierender Düsen geeignete Anlagen werden beispielsweise von der Firma Brace GmbH, Alzenau, Deutschland vertrieben. Mit Hilfe dieses Verfahrens werden die individuellen Wirkstoff-Einheiten in Form von Mikrokugeln mit engem monomodalem Kornspektrum im Korngrößenbereich von 50 µm bis 2 mm erhalten. Durch das enge monomodale Kornspektrum und eine gleichmäßige, sphärische Form der so erhaltenen Mikrokugeln ist eine gleichmäßig glatte Oberfläche, eine gleichmäßige, definierte Wirkstoffabgabe und im Hinblick auf die Magenpassage bei oralen Darreichungsformen (bedingt durch die kleinen Partikel) ein Verhaften wie das einer Lösung zu erwarten. Damit unterscheiden sich die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten von durch Extrusion gewonnenen wirkstoffhaltigen Pellets.

In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung daher Mikrokugeln enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff und pharmazeutisch akzeptable Hilfsstoffe. Bevorzugt handelt es sich bei den Mikrokugeln um monomodale Mikrokugeln mit einem Korngrößenbereich von 50–400 µm, bevorzugt von 50–200 µm. Bevorzugt enthalten die Mikrokugeln einen säurelabilen Protonenpumpenhemmer.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Mikrokugeln enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff und mindestens einen Fettalkohol als pharmazeutisch akzeptablen Hilfsstoff.

Besonders bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln erhältlich durch Erzeugung von Tropfen einer Lösung oder Dispersion des säurelabilen Wirkstoffs in mindestens einem Fettalkohol mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung in einem geeigneten Medium. Bevorzugt wird die der Düse zufließende Lösung bzw. Dispersion auf konstanter Temperatur gehalten.

Die Teilchengröße des bei der Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung eingesetzten Wirkstoffs ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 100 µm, insbesondere kleiner als 40 µm. Bevorzugt ist die Teilchengröße im Bereich von 1–20 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 3–15 µm. Solch eine Teilchengröße kann beispielsweise durch Mahlen des Wirkstoffs in einer geeigneten Mühle erreicht werden.

Die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten (Zubereitungen) können nun als Grundlage für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen dienen. Als erfindungsgemäße Darreichungsformen, zu denen die Zubereitungen verarbeitet werden können, seien beispielsweise Suspensionen, Gele, Tabletten, überzogene Tabletten, Mehrkomponententabletten, Brausetabletten, schnell zerfallende Tabletten, Pulver in Beuteln (Sachets), Dragees, Kapseln oder auch Suppositorien genannt. Bevorzugte Darreichungsformen sind dabei perorale Darreichungsformen. Insbesondere bevorzugt sind schnell zerfallende Tabletten und Brausetabletten. Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Darreichungsformen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Bei den peroralen Darreichungsformen ist es überraschenderweise möglich auf den magensaftresistenten Überzug zu verzichten.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthalten den säurelabilen Wirkstoff in der für die Behandlung der jeweiligen Krankheit üblichen Dosis. Die erfindungsgemäßen säurelabilen Protonenpumpenhemmer können zur Behandlung und Verhütung all der Krankheiten eingesetzt werden, die durch die Anwendung von Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazolen als therapierbar bzw. vermeidbar gelten. Insbesondere können solche erfindungsgemäßen Darreichungsformen bei der Behandlung von Erkrankungen des Magens eingesetzt werden. Solche erfindungsgemäßen Darreichungsformen enthalten zwischen 1 und 500 mg, bevorzugt zwischen 5 und 60 mg eines säurelabilen Protonenpumpenhemmers. Beispielhaft genannt seien Tabletten oder Kapseln die 10, 20, 40 oder 50 mg Pantoprazol enthalten. Die Verabreichung der Tagesdosis (z. B. 40 mg Wirkstoff) kann beispielsweise in Form einer einzigen Gabe oder mittels mehrerer Gaben der erfindungsgemäßen Darreichungsformen erfolgen (z. B. 2 mal 20 -mg Wirkstoff).

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, entweder in verschiedenen Kombinationen oder in fixer Kombination. In Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Darreichungsformen die säurelabile Protonenpumpenhemmer als Wirkstoffe enthalten sind Kombinationen mit antimikrobiellen Wirkstoffen und Kombinationen mit NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) erwähnenswert. Besonders zu erwähnen ist die Kombination mit antimikrobiellen Mitteln, wie sie für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eingesetzt werden.

Beispiele von geeigneten antimikrobiellen Wirkstoffen (wirksam gegen *Helicobacter pylori*) sind in der EP-A-0 282 131 beschrieben. Als Beispiele für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* geeignete antimikrobielle Mittel seien beispielsweise Bismutsalze [z. B. Bismutsubcitrat, Bismutsubsalicylat, Ammoniumbismut(III)kalium-citrat-dihydroxid, Bismutnitrat-oxid, Dibismut-tris(tetra-

oxodialuminat)], insbesondere aber β -Lactam-Antibiotika, beispielsweise Penicilline (wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin oder Azlocillin), Cephalosporine (wie Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Cefixim, Cefuroxim, Cefetamet, Cefadroxil, Cefibuten, Cefpodoxim, Cefotetan, Cefazolin, Cefoperazon, Ceftizoxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefamandol, Cefepim, Cefoxitin, Cefodizim, Cefsulodin, Ceftriaxon, Cefotiam oder Cefmenoxim) oder andere β -Lactam-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Loracarbef, Meropenem); Enzyminhibitoren, beispielsweise Sulbactam; Tetracycline, beispielsweise Tetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin oder Doxycyclin; Aminoglycoside, beispielsweise Tobramycin, Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin oder Spectinomycin; Amphenicole, beispielsweise Chloramphenicol oder Thiamphenicol; Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, beispielsweise Clindamycin, Lincomycin, Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Azithromycin; Polypeptid-Antibiotika, beispielsweise Colistin, Polymixin B, Teicoplanin oder Vancomycin; Gyrasehemmer, beispielsweise Norfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Pefloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Pefloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin; Nitroimidazole, beispielsweise Metronidazol; oder andere Antibiotika, beispielsweise Fosfomycin oder Fusidinsäure genannt. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die Verabreichung eines säurelabilen Protonenpumpenhemmer mit der Kombination einer Vielzahl von antimikrobiellen Wirkstoffen zusammen, beispielsweise mit der Kombination eines Bismutsalzes und/oder Tetracyclins mit Metronidazol oder die Kombination von Amoxicillin oder Clarithromycin mit Metronidazol und Amoxicillin mit Clarithromycin.

Nachfolgend wird die Herstellung von erfindungsgemäßen Darreichungsformen und Zubereitungen beispielhaft beschrieben. Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiele

Herstellung der Zubereitungen

Beispiel 1

50 g festes Paraffin, 34,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidone gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 2

55 g festes Paraffin, 30,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 4,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Magnesium zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 3

45,0 g festes Paraffin, 33,8 g Cetylalkohol, 1,0 g β -Sito-sterin und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze werden 1,0 g Povidon und 4,0 g Ethyl-

cellulose gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 15,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 4

52,0 g festes Paraffin, 30,3 g Cetylalkohol und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Beispiel 5

77,2 g Cetylalkohol und 0,3 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 10,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

Die nach den Beispielen 1–5 erhaltenen Zubereitungen besitzen eine Teilchengröße im Bereich von 50–300 µm. Durch Variation der Prozeßbedingungen ist es beispielsweise möglich, größere Teilchen zu erhalten.

Herstellung der Darreichungsformen

Beispiel A

134,7 g Mannit, 30 g Kollidon® 30 und 20 g Xanthan werden trocken gemischt. Die Mischung wird in einem Wirbelschichtgranulator mit Wasser granuliert. Man erhält ein Granulat mit einer Teilchengröße von 0,8–1,5 mm, das mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Zubereitung (125 g) gemischt wird. Die so erhaltene Mischung wird in Beutel (Sachet) abgefüllt oder – gewünschtenfalls zusammen mit weiteren Tablettenhilfsstoffen – in einer dem Fachmann bekannten Weise zu Tabletten verpreßt.

Beispiel B

Eine 22,6 mg Pantoprazol-Natrium entsprechende Menge der nach Beispiel 2 erhaltenen Zubereitung wird mit 500 mg Lactose und 100 mg Xanthan gemischt. Die Mischung wird je nach individuellem Geschmacksempfinden noch mit Geschmacksstoffen (Süßstoff, Aroma) versetzt und dann in einen Beutel (Sachet) abgefüllt. Durch Auflösen des Inhalts eines Beutels in einem Glas Wasser unter Rühren wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

Beispiel C

Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung aus Beispiel 3 wird mit der entsprechenden Menge Lactose gemischt. Diese Mischung wird mit einer Mischung aus Zitronensäure und Natriumcarbonat gemischt. Nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels (z. B. Natriumstearylumurat) und Zusatz eines oder mehrerer geeigneter Geschmacksstoffe wird die erhaltene Mischung direkt (ohne weiteres Granulieren) zu einer Brausetablette verpreßt. Durch Auflösen einer Tablette in einem Glas Wasser wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

Beispiel D

Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung nach Beispiel 4 wird mit

- 5 Lactose zur Verbesserung der Fließeigenschaften versetzt. Die Mischung wird zusammen mit geeigneten anderen Wirkstoffen (z. B. Amoxicillin oder NSAIDs in üblichen Dosierungsformen) in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe abgefüllt.

Patentansprüche

1. Darreichungsform für säurelabile Wirkstoffe, enthaltend pharmazeutische Hilfsstoffe und mehrfach individuelle Wirkstoff-Einheiten, **dadurch gekennzeichnet**, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den individuellen Wirkstoff-Einheiten um Mikrokugeln handelt.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein säurelabiler Protonenpumpenhemmer enthalten ist.
4. Darreichungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als säurelabiler Protonenpumpenhemmer Pantoprazol enthalten ist.
5. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in der Mischung in den individuellen Wirkstoff-Einheiten ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe, ausgewählt aus der Gruppe Polymere, Sterole und basische Verbindungen, enthalten sind.
6. Darreichungsform nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe Povidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer, Polyvinylacetat, Celluloseether, Celluloseester, Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat oder daß es sich bei dem Polymer um Gemische davon handelt.
7. Wirkstoff-Einheit enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
8. Verfahren zur Herstellung einer Wirkstoff-Einheit in Form einer Mikrokugel enthaltend einen säurelabilen Wirkstoff, wobei der säurelabile Wirkstoff in der Mikrokugel in einer Matrix enthaltend mindestens einen Fettalkohol vorliegt, durch Erzeugung von Tropfen einer Lösung oder Dispersion des säurelabilen Wirkstoffs in mindestens einem Fettalkohol mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen in einem geeigneten Medium.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei der säurelabile Wirkstoff in den individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
10. Mikrokugel, erhältlich nach einem Verfahren nach Anspruch 8.